

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D413/06

A61K 31/445

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199279.7

[43]公开日 1999年11月17日

[11]公开号 CN 1235604A

[22]申请日 97.10.10 [21]申请号 97199279.7

[30]优先权

[32]96.10.30 [33]DE [31]19643790.3

[86]国际申请 PCT/EP97/05590 97.10.10

[87]国际公布 WO98/18793 德 98.5.7

[85]进入国家阶段日期 99.4.29

[71]申请人 默克专利股份公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72]发明人 H·普吕赫尔 R·戈特施利希

J·莱布洛克

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 王其源

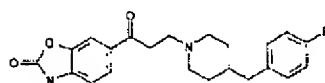
权利要求书1页 说明书8页 附图页数0页

[54]发明名称 对氨基酸受体结合位点具有亲和性的苯并噁唑衍生物

[57]摘要

式I化合物6-[3-[4-(4-氟苄基)哌啶-1-基]丙酰]-3H-苯并噁唑-2-酮

及其生理上可接受的盐。所述化合物可以用作兴奋性氨基酸的拮抗剂,用于治疗神经变性障碍,包括脑血管疾病、癫痫症、精神分裂症、阿尔海茨默病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、小脑局部出血、梗塞或精神病。



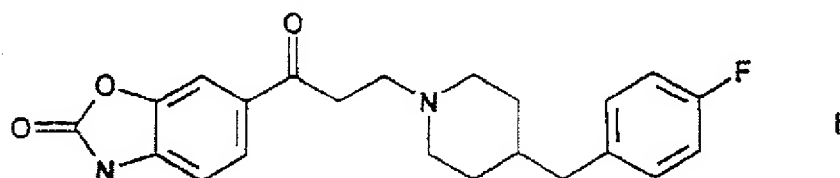
ISSN 1000-8427 4

99.04.29

## 权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物 6 - [ 3 - { 4 - (4 - 氟苄基)哌啶 - 1 - 基 } 丙酰] - 3H - 苯并噁唑 - 2 - 酮

5

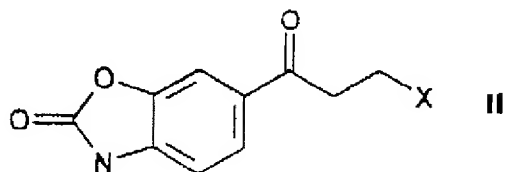


及其生理上可接受的盐。

10 2. 权利要求 1 所述的式 I 的化合物及其盐的制备方法，其特征在于：

a)使式 II 化合物与 4 - (4 - 氟苄基)哌啶反应，

15



其中 X 为 Cl、Br、I、OH 或可反应的酯化 OH 基团，和/或

b)将式 I 化合物用酸处理转换成其一种盐。

20 3. 制造药物制剂的方法，其特征在于：将权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐与至少一种固体、液体或半流体赋形剂或辅助剂制成适当的剂型。

4. 药物制剂，其特征在于其含有有效量的权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐。

25 5. 作为兴奋性氨基酸拮抗剂用于治疗神经变性疾病，包括脑血管疾病、癫痫症、精神分裂症、阿尔茨海默病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、小脑局部出血、梗塞或精神病的权利要求 1 所述的式 I 化合物及其生理上可接受的盐。

6. 权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐在制药中

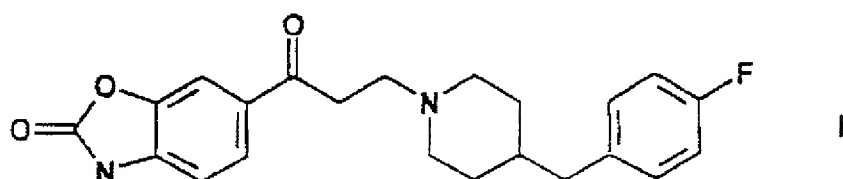
30 的应用。

7. 权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐在制备用作兴奋性氨基酸的拮抗剂的药物中的应用。

## 说明书

## 对氨基酸受体结合位点具有亲和性的苯并噁唑衍生物

本发明涉及式 I 化合物 6 - [ 3 - [ 4 - (4 - 氟苄基)哌啶 - 1 - 基] 丙酰 ] - 3H - 苯并噁唑 - 2 - 酮



及其生理上可接受的盐。

由 EP0709384A1 可以得知苄基哌啶衍生物对于氨基酸受体结合位点具有高的亲和力。就这项专利权而言，本发明化合物应当看作是一项选择发明。

本发明的目的是提供一种具有有用性质的新的化合物，更具体地说是提供一种可以用于制造药物的化合物。

已经发现式 I 化合物及其盐比先有技术化合物更易耐受并具有非常有用和更有效的药理学性能。更具体的说，它对于氨基酸受体结合位点具有较强的亲和性，更具体的说是对能调节多胺结合位点构象的 NMDA 受体 (NMDA = N - 甲基 - D - 天门冬氨酸盐) 的苄哌酚胺结合位点有较强的亲和性。该化合物适用于治疗神经变性疾病，包括脑血管疾病。该新的活性化合物也可以用作止痛药或 anxiolytic，以及用于治疗癫痫症、精神分裂症、阿尔海茨默病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、小脑局部出血或梗塞。而且，该化合物还适于治疗氨基酸水平过高引起的精神病。

对于 NMDA 受体谷氨酸盐结合位点的 [ 3H ] - CGP - 39653 结合试验可以采用 M.A. Stills 等在 Eur.J.Pharmacol.192,19-24(1991)中公开的方法进行。对 NMDA 受体的甘氨酸结合位点的试验可以采用 M.B.Baron 等在 Eur.J.Pharmacol.206,149-154(1991)中公开的方法进行。体外氨基酸释放可以采用 D.Lobner 和 P.Lipton(Neurosci.Lett.117,169-174(1990))的方法检测。

抗帕金森氏病的作用，即偏侧震颤麻痹大鼠中 L-DOPA-诱导的对侧杠杆的加强，可以采用 U.Ungerstedt 和 G.W.Arbutnott,Brain Res.24,485(1997)中的方法检测。

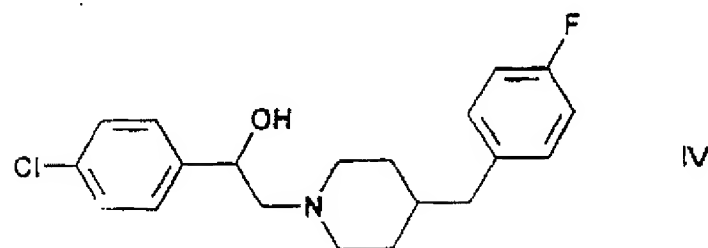
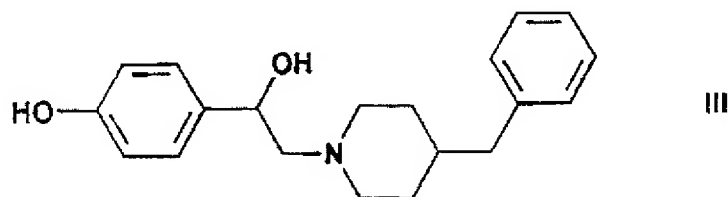
该化合物更适于治疗或预防中风以及预防和治疗小脑水肿及中枢神经系统供给不足的情况，更具体地说是低氧症和缺氧症。

上述作用可以通过下述参考文献中的方法进行检测和核查：

J.W.McDonald, F.S.Silverstein 和 M.V.Johnston, Eur.J.pharmacol. 140, 359  
5 (1987); R.Gill, A.C.Foster 和 G.N.Woodruff, J.Neurosci. 7, 3343 (1987),  
S.M.Rothmann, J.H.Thurston, R.E.Hauhart, G.D.Clark 和 J.S.Soloman,  
Neurosci. 21, 73 (1987)或 M.P.Goldbert, P.-C. Pham 和 D.W.Choi, Neurosci.  
Lett. 80, 11 (1987)。

可以阻滞 NMDA 受体不同结合位点的各种拮抗药可以从下述参考文  
10 献中得知： W.Danysz, C.G.Parsons, I.Bresink 和 G.Quack, Drug,  
News&Perspectives 8, 261 (1995); K.R.Gee, Exp.Opin. Invest. Drugs 3, 1021  
(1994)以及 J.J.Kulagowski 和 L.L.Iversen, J.Med. Chem. 37, 4053 (1994)。

式 III 和式 IV 所示的苄哌酚胺和依利罗地分别可以通过与调节性多肽  
结合位点相互作用阻滞 NMDA 受体(C.J.Carter, K.G.Lloyd, B.Zivkovic 和  
15 B.Scotton, J.Pharmacol.Exp.Ther. 253, 475 (1990))。



令人吃惊的是，现已发现本发明的化合物与依利罗地和苄哌酚胺相比表现出明显改善的结合性能。药理学试验数据概括于表 1 中。

由于苄哌酚胺和依利罗地与 NMDA 受体上的多肽结合位点相互作用，使用精胺刺激的 [ $^3\text{H}$ ] MK - 801(地佐环平)结合测定其拮抗活性。  
30 在甘氨酸和 NMDA 的饱和浓度条件下，精胺可以增加 MK - 801 结合，这可以被苄哌酚胺、依利罗地阻滞，并可以特别有效地被本发明化合物阻滞。

另外, 在 [ $^3\text{H}$ ] GABA( $\gamma$ -氨基丁酸)释放试验中比较这三种化合物采用 J.Dreijer, T.Honore 和 A.Schousboe, *Neurosci.* 7, 2910 (1987)中的方法, 其中指出其拮抗作用在细胞中与在体外是一样的。与前面相同, 本发明化合物显示出最好的活性(表 1)。

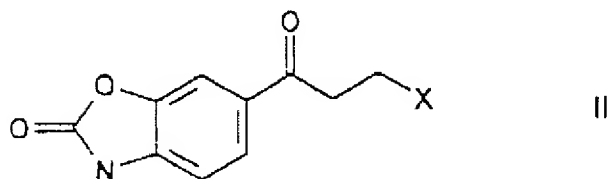
5 因此, 本发明提供了如权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐, 以便制备一种用作兴奋性氨基酸(例如谷氨酸或其盐)受体拮抗剂的药物。

更具体地说, 本发明提供一种如权利要求 1 所述的式 I 化合物和/或其可接受的盐, 以便制备一种可以治疗神经变性疾病, 包括脑血管疾病、癫痫症、精神分裂症、阿尔海茨默病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、小脑局部出血、梗塞或精神病。

式 I 化合物可以用作人类药物和兽药的活性成分。

本发明还进一步提供一种如权利要求 1 所述的式 I 的化合物及其盐的制备方法, 其特征在于

15 a)使式 II 化合物与 4-(4-氟苄基)哌啶反应,



20

其中, X 为 Cl、Br、I、OH 或可反应的酯化 OH 基团, 和/或

b)将式 I 化合物用酸处理转换成其一种盐。

式 I 化合物以及制备它所用的原料还可按照公知的方法分别制备, 所述方法如公开在文献中的方法(例如在常见的著作中, 如 Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), 即在公知的适于该反应的反应条件下分别制备。也可以使用公知的异构体, 但在这里不详细说明。

如果需要, 原料也可以就地形成, 其方式为不将它们从反应混合物中分离出来, 而是立即反应进一步制得式 I 的化合物。

30 式 I 化合物优选通过式 II 的化合物与 4-(4-氟苄基)哌啶反应制得。

式 II 原料化合物一般来说是新的。但是, 它们可以按照公知的方法制备。

在式 II 化合物中, X 优选 Cl、Br、I 或对 OH 基团进行功能修饰所

形成的可以反应的基团，例如具有 1 - 6 个碳原子的烷基磺酰氧基(优选甲基磺酰氧基)或具有 6 - 10 个碳原子的芳基磺酰氧基(优选苯基或对-甲苯基磺酰氧基)。

一般来说，式 II 化合物是在酸结合剂存在的条件下，在惰性溶剂中进行反应，该酸结合剂优选三乙醇胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉。

比较有利的是加入碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物、碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐或碱土金属碳酸氢盐或者碱金属或碱土金属的其它弱酸盐，优选钾、钠、钙或铯。

根据反应的条件，反应时间在数分钟到 14 天之间，反应温度在 - 30 °C 到 140 °C 之间，一般在 - 10 °C 到 90 °C 之间，优选 0 °C 到 70 °C。

适当的情性溶剂的例子有烃类，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；卤代烃，如三氯乙烯、1, 2 - 二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如二乙醚、二异苯基醚、四氢呋喃(THF)或二氧六环；二醇醚，如乙二醇单甲基醚或乙二醇单乙基醚(甲基乙二醇或乙基乙二醇)、乙二醇二甲基醚二(甘醇二甲醚)；酮，如丙酮或丁酮；酰胺，如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，如乙腈；亚砷，如二甲基亚砷(DMSO)；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；水，或上述溶剂的混合物。

式 I 的碱可以使用一种酸将其转化为对应的酸加成盐，例如使等量的碱和酸在惰性溶剂(如乙醇)中反应，然后蒸发。对于该反应合适的酸，是那些能形成生理上可接受的盐的酸。因此，可以使用无机酸，例如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸，磷酸如正磷酸，氨基磺酸；以及有机酸，特别是脂肪族、脂环族、芳脂族、芳香族、杂环、一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟碱酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2 - 羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和萘二磺酸以及月桂基硫酸。与生理上不可接受的酸形成的盐，如苦味酸盐，可以用于式 I 化合物的分离和/或提纯。

本发明还提供式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐在制造药物制剂方面的使用，特别是通过非化学途径制造。为了这个目的，可以将它们与至

少一种固体、液体和/或半流体赋形剂或辅助剂制成合适的剂型，如果合适，还可以加入一种或多种其它活性成分。

本发明还提供一种含有有效量的式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐的药物制剂。

- 5 这些制剂用作人用药品或兽药。可以使用的赋形剂是不与该新的化合物反应的有机或无机物质，并且是适于经胃肠给药(如口服)、非肠道给药或局部给药或以适于吸入的喷雾形式给药的赋形剂，这些赋形剂例如水、植物油、苯甲醇、烷二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉，硬脂酸镁、滑石粉和凡士林。片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、汁剂或滴剂具体用于口服给药；栓剂用于直肠给药；溶液剂用于非肠道给药，优选油性的或水性的溶液，同时也包括悬浊剂、乳剂或植入片；软膏、霜剂或粉剂用于局部给药。该新的化合物也可以冷冻干燥，其冷冻干燥产物可以用于例如制造注射用制剂。指出的制剂可以灭菌和/或含有辅助物，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和/或多数其它活性物质，例如一种或多种氨基酸。
- 10 15

- 将活性成分溶解或悬浮于一种抛射剂或抛射剂混合物(例如 CO<sub>2</sub> 或含氟氟烃)中的喷雾剂可以喷雾给药使之吸入。为了达到这个目的，该活性成分采用微粉化形式是有利的，其中可以加入一种或多种生理上可接受的溶剂，例如乙醇。吸入的溶液可以用传统的吸入器给药。
- 20

式 I 化合物及其生理上可接受的盐可以用作兴奋性氨基酸的拮抗剂来治疗疾病，具体地说是治疗神经变性疾病，包括脑血管疾病、癫痫症、精神分裂症、阿尔海茨默病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病、小脑局部出血、梗塞或精神病。

- 25 在这些治疗中，本发明物质一般可以与其它公知的商业可得的化合物类似的方式给药，其优选的剂量为每剂量单位 0.05 到 500mg，更优选每剂量单位 0.5 到 100mg。日剂量优选 0.01 至 2mg/kg 体重。但是，对于每个不同患者的具体操作依赖于多种因素，例如所使用的特定化合物的活性、年龄、体重、总的健康情况、性别、饮食、给药时间和方法、代谢率、药物配伍以及所治疗的特定疾病的严重程度。
- 30

以上或以下所有的温度都是℃。在以下的实施例中的“按照常规方法处理”是指必要时加入水，如果需要根据最终产品的结构将 pH 调节到 2 至



10，使用乙酸乙酯或二氯甲烷提取混合物，将有机相分离，用硫酸钠干燥和蒸发，用硅胶色谱仪和/或结晶提纯剩余物。

### 实施例 1

- 5 将 6-(3-氯丙酰基)-2,3-二氢苯并噻唑-2-酮 5.5g 悬浮在乙醇 50ml 中的悬浊液与 4-(4-氟苄基)哌啶盐酸盐 5.7g 和三乙醇胺 7.2ml 混合。在室温下搅拌混合物 1 小时，然后按照常规方法处理，得到 8.5g 6-[3-[4-(4-氟苄基)哌啶-1-基]丙酰]-3H-苯并噻唑-2-酮，m.p. 162 - 170 °C。
- 10 将采用这种方法制得的产物悬浮于异丙醇 85ml 中，与 HCl/二乙醚(饱和的)8.5ml 混合并在室温下搅拌 1 小时。分离沉淀的 6-[3-[4-(4-氟苄基)哌啶-1-基]丙酰]-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐分离并干燥(8.8g; m.p. 198 - 202 °C)。

### 药理学试验

- 15 1.放射性配体结合试验 [ $^3\text{H}$ ] MK - 801

匀化威斯塔大鼠皮层。然后将匀浆离心(2100rpm, 20 分钟, 4 °C, Sorvall SS-34 转轴)并将上清液在转速 20000rpm 下离心 10 分钟。将沉淀物再次悬浮于冰水中并离心。该过程重复 3 次。然后将沉淀物再次悬浮于 5mM Tris-HCl 中, pH7.4。

- 20 为了在试验中使用，将沉淀物再次悬浮于 tris 缓冲液中。用含有 8nM [ $^3\text{H}$ ] MK - 801, 10mg/ml 原组织, 100 $\mu\text{M}$  NMDA, 50 $\mu\text{M}$  甘氨酸和 7.5 $\mu\text{M}$  精胺以及各种不同浓度的苄哌酚胺、依利罗地或 6-[3-[4-(4-氟苄基)哌啶-1-基]丙酰]-3H-苯并噻唑-2-酮的培养液在 0 °C 条件下培养 1 小时。通过快速过滤(Whatman GF/C)停止培养。

- 25 在 100 $\mu\text{M}$  MK - 801 中进行非特异性结合。

对于苄哌酚胺、依利罗地和 6-[3-[4-(4-氟苄基)哌啶-1-基]丙酰]-3H-苯并噻唑-2-酮("A")的结合试验结果概括于下述表 1 中。在结合试验中规定了  $\text{IC}_{50}$  值，即抑制 50 % 的配体受体结合的浓度，用 nmol/升表示。

- 30 另外，规定了 [ $^3\text{H}$ ] GABA 释放试验的结果，同样表示为 nmol/升。



表 1

苄哌酚胺、依利罗地和“A”的结合与释放

IC<sub>50</sub> 用 nmol/升表示, n=试验次数。

配体: ( <sup>3</sup> H) 苄哌酚胺	NMDA 受体 结合位点: 苄哌酚胺	苄哌酚胺	依利罗地	“A”
		23.3±5.1 (n=3)	97.0±12.1 (n=3)	3.9±1.6 (n=3)
配体: ( <sup>3</sup> H) MK 801	NMDA 受体 结合位点: 多胺	苄哌酚胺	依利罗地	“A”
		5950±3985 (n=11)	6630±2800 (n=3)	16.7±2.5 (n=3)
( <sup>3</sup> H) GABA	刺激物: 5μM NMDA	690±173 (n=4)	1760±851 (n=5)	77.8±56 (n=12)

- 5 药理学数据证明本发明式 I 化合物对于 NMDA 受体具有非常好的拮抗活性。

下述实施例涉及药物制剂。

#### 实施例 A：小瓶剂

- 10 将式 I 活性成分 100g 与磷酸氢二钠 5g 溶解于二次蒸馏水 3ml 中，所得到的溶液用 2N 盐酸调节 pH 为 6.5，无菌过滤，移至小瓶中，在无菌条件下冷冻干燥并无菌熔封。每个小瓶中装有 5mg 活性成分。

#### 实施例 B：栓剂

- 15 将式 I 活性成分 20g 与大豆卵磷脂 100g 和椰子油 1400g 形成的混合物熔化，注入铸模中并冷却。每一枚栓剂含有活性成分 20mg。

**实施例 C：溶液剂**

将式 I 活性成分 1g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  9.38g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$  28.48g 和氯化苯甲烃铵 0.1g 溶解于二次蒸馏水 940ml 中制成溶液。将 pH 调节为 6.8，将溶液加至 1l 并照射灭菌。该溶液可以用于滴眼剂。

5

**实施例 D：软膏**

在无菌的条件下将式 I 活性成分 500mg 与凡士林 99.5g 混合。

**实施例 E：片剂**

10 将式 I 活性成分 1kg、乳糖 4kg、马铃薯淀粉 1.2kg、滑石粉 0.2kg 和硬脂酸镁 0.1kg 形成的混合物按照常规方法压片，每片含有活性成分 10mg。

**实施例 F：包衣片剂**

15 采取与实施例 E 相同的方法压片，然后按照常规的方法用纤维素、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和着色剂包衣。

**实施例 G：胶囊**

20 按照常规的方法将式 I 活性成分 2kg 装入硬明胶胶囊，每个胶囊含有活性成分 20mg。

**实施例 H：安瓿剂**

25 将式 I 活性成分 1kg 溶解于二次蒸馏水 60 l 中得到的溶液无菌过滤，装入安瓿中并在无菌条件下冷冻干燥，然后在无菌条件下熔封。每个安瓿含有活性成分 10mg。

**实施例 I：吸入喷雾剂**

30 将式 I 活性成分 14g 溶解于等渗的 NaCl 溶液 10 l 中，将该溶液转移到带有泵机制的市售喷雾容器中。该溶液可以喷于口腔或鼻腔。喷雾剂的一掀(约 0.1ml)相当于一次剂量 0.14mg。